**2015年5月改訂（第6版）
*2015年3月改訂

日本標準商品分類番号
872499

GLP-1受容体作動薬／2型糖尿病治療剤

ビデュリオン® 皮下注用2mg
*ビデュリオン® 皮下注用2mgペン

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

持続性エキセナチド注射剤

BYDUREON®
*BYDUREON® Pen

		皮下注用2mg	皮下注用2mgペン
*	承認番号	22400AMX00664	22700AMX00617
**	薬価収載	2013年2月	2015年5月
**	**販売開始**	2013年2月	**2015年5月**
	国際誕生	2005年4月	

貯　　法：遮光、2～8℃で保存
使用期限：外箱等に表示

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者［輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。］
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。］
4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者［本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。］（「薬物動態」の項参照）

*【組成・性状】

ビデュリオン皮下注用2mg

本剤は専用懸濁用液で用時懸濁して用いる注射剤であり、それぞれ下記の成分・分量を含有する。

エキセナチドマイクロスフェア

有効成分・含量[注)]（1バイアル中）	エキセナチド　2.6mg
添加物（1バイアル中）	*d,l*-ラクチド・グリコリド共重合体（50：50）　48.4mg 精製白糖　1.0mg
性状	白色の粉末
剤形	注射剤

注）本剤1バイアルに添付専用懸濁用液を加え懸濁した薬液を投与する場合、投与される薬液はエキセナチドとして2mgを含む。

専用懸濁用液（0.75mL）

添加物（1シリンジ中）	カルメロースナトリウム　23mg 塩化ナトリウム　5.0mg ポリソルベート20　0.77mg リン酸二水素ナトリウム一水和物　0.74mg リン酸一水素ナトリウム・七水和物　0.62mg
性状	無色澄明～微黄色～微褐色の液
剤形	注射剤
pH	5.8～7.2
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1

ビデュリオン皮下注用2mgペン

本剤はペン型注射剤であり、カートリッジは2つのチャンバーからなる。2つのチャンバーに、エキセナチドマイクロスフェア及び専用懸濁用液をそれぞれ含有する。

エキセナチドマイクロスフェア

有効成分・含量[注)]	エキセナチド　2.76mg
添加物	*d,l*-ラクチド・グリコリド共重合体（50：50）　51.3mg 精製白糖　1.10mg
性状	白色の粉末
剤形	注射剤

注）本剤1キットを投与する場合、投与される薬液はエキセナチドとして2mgを含む。

専用懸濁用液（0.835mL）

添加物	カルメロースナトリウム　26mg 塩化ナトリウム　5.5mg ポリソルベート20　0.85mg リン酸二水素ナトリウム一水和物　0.83mg リン酸一水素ナトリウム・七水和物　0.69mg
性状	無色～微黄色～微褐色澄明の液
剤形	注射剤
pH	5.8～7.2
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1

【効能・効果】

2型糖尿病
ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られない場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。

【用法・用量】

通常、成人には、エキセナチドとして、2mgを週に1回、皮下注射する。

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
   (1) 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者［十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。］
   (2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者［十分な使用経験がない。］（「薬物動態」の項参照）
   (3) 肝機能障害のある患者［十分な使用経験がない。］
   (4) 膵炎の既往歴のある患者（「副作用」の項参照）
   (5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者［腸閉塞を起こすおそれがある。］（「副作用」の項参照）
   (6) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）
   (7) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］
      1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
      2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
      3) 激しい筋肉運動
      4) 過度のアルコール摂取者
2. **重要な基本的注意**
   (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。
   (2) 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで、スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤との併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り考慮すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）
   (3) 本剤からバイエッタ皮下注に切り替える際には、本剤とバイエッタ皮下注では併用可能な薬剤が異なることに留意すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）
   *(4) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリン製剤からエキセナチド製剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
   (5) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、適切に他の治療薬への切り替えを行うこと。

(6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

(7) 本剤の投与を新たに開始する際には効果発現までの期間を考慮すること。空腹時血糖が低下し安定するまでに約3週間かかる場合がある。

(8) 本剤中止後も効果が持続する可能性を考慮し、本剤中止後も血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。本剤は持続性製剤であるため、本剤中止後も有効血中濃度が持続する。(「薬物動態」の項参照)

(9) バイエッタ皮下注から切り替える際には一時的に血糖値が上昇することがあるので留意すること。なお、一般的に血糖値は投与2週間以内に改善がみられる。

(10) スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。(「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照)

(11) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。(「重大な副作用」の項参照)

(12) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。(「重大な副作用」の項参照)

(13) インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤との併用については、検討が行われていない。

(14) 低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。また、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。(「重大な副作用」の項参照)

(15) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。(「その他の注意」の項参照)

(16) 本剤の臨床試験において心拍数の増加がみられている。心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(17) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

1) 投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

2) 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

3) 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** 糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤　等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照)	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 サリチル酸誘導体 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤　等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン　等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖値コントロールに注意し、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	バイエッタ皮下注においてワルファリンのt_{max}が約2時間遅延したとの報告がある[1]。(「薬物動態」の項参照) ときに出血をともなうINR増加が報告されている。	エキセナチドの胃内容物排出遅延作用による。
HMG-CoA還元酵素阻害剤	バイエッタ皮下注においてロバスタチン(国内未承認)のAUCが40%、C_{max}が28%低下し、t_{max}が4時間遅延したとの報告がある[2]。(「薬物動態」の項参照)	

4. 副作用

＊日本人及びアジア人を対象とした第III相臨床試験[スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)]において、安全性評価対象818例(うち日本人患者556例)中426例(52.1%)に副作用が認められ、主なものは、注射部位硬結161例(19.7%)、悪心104例(12.7%)、嘔吐62例(7.6%)、注射部位そう痒感55例(6.7%)、便秘49例(6.0%)、下痢43例(5.3%)等であった。(ビデュリオン皮下注用2mg承認時)

(1) 重大な副作用

＊1) **低血糖**:低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。特にスルホニルウレア剤との併用により、多く発現することが報告されている。(「臨床成績」の項参照)

また、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

2) **腎不全**:腎不全が報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。特に、腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、急性腎不全、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が報告されている。このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **急性膵炎**(0.2%):急性膵炎があらわれることがあるので、急性膵炎に特徴的な症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。

4) **アナフィラキシー反応、血管浮腫**:アナフィラキシー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **腸閉塞**:腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
精神神経系		浮動性めまい	頭痛、味覚異常、傾眠	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘、食欲減退	消化不良、腹部不快感、腹部膨満	鼓腸、腹痛、逆流性食道炎、上腹部痛、胃炎	おくび
肝臓			肝機能異常	
腎臓				血中クレアチニン増加
代謝異常			体重減少	脱水
皮膚			発疹、そう痒症、紅斑、脱毛症、蕁麻疹	全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹
** 注射部位	注射部位硬結、注射部位そう痒感	注射部位結節注)、注射部位紅斑	注射部位疼痛、注射部位出血、注射部位腫脹	注射部位発疹、注射部位膿瘍、注射部位蜂巣炎
その他			疲労	

※：エキセナチドにおける外国での市販後報告による。
注）注射部位結節の発現は重合体マイクロスフェア（*d,l*-ラクチド・グリコリド共重合体）製剤による特徴として知られている。外国での臨床試験における報告では、ほとんどの結節は無症候性であり、投与の中止に至らず、4～8週間で改善した。

5. **高齢者への投与**
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（十分な使用経験がない。）（「薬物動態」の項参照）

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギにエキセナチド22μg/kg/日（ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の49.5倍）以上又は妊娠マウスにエキセナチド68μg/kg/日（ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の5.4倍）以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延（ウサギ）、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延（マウス）が報告されている。また、妊娠ラットに本剤0.3mg/kg（ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の1.7倍）以上を3日に1回皮下投与した場合、胎児の体重低下が認められたが、3mg/kg（ヒトに本剤の2mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の10.9倍）まで催奇形性は認められなかった[3]。］
(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［動物実験（授乳マウス）では、乳汁中へ移行することが報告されている[4]。］

7. **小児等への投与**
低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

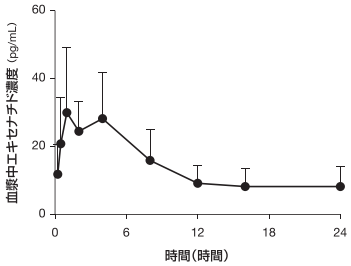
8. **過量投与**
症状：バイエッタ皮下注の外国臨床試験において1回100μg（バイエッタ皮下注の最大推奨用量の10倍）が投与された2型糖尿病患者で、重度の悪心・嘔吐及び血糖値の急激な低下が報告されている[5]。
処置：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行うこと。

9. **適用上の注意**
(1) **投与時**
1) 使用前に専用懸濁用液に濁りが無く浮遊物が無いか確認を行うこと。懸濁後、白色から白濁色になっているのを確認できたときのみ使用すること。
2) 本剤は専用懸濁用液と懸濁後すぐに投与すること。
(2) **投与方法**
＊［ビデュリオン皮下注用2mg］
1) 専用懸濁用液及び注射針は付属のものを用いること。
2) 投与経路
必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。
3) 投与部位
腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。
＊［ビデュリオン皮下注用2mgペン］
1) 注射針は付属のものを用いること。
2) 投与経路
必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。
3) 投与部位
腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。
(3) **保存時**
1) 使用前は凍結を避け、2～8℃の冷蔵で遮光保存すること。
2) 冷蔵から取出し室温で保存した場合、4週間以内に使用すること。なお、その際には、遮光にて保存し、また、30℃を超える場所で保存しないこと。

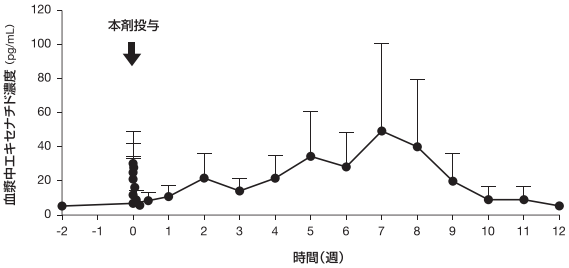
10. **その他の注意**
(1) エキセナチド量として0.3、1.0、3.0mg/kg/回の用量で本剤を2週に1回投与したがん原性試験において、全投与群のラットで甲状腺C細胞腫瘍（腺腫及びC細胞癌の合計）の発生頻度が増加した（ヒトに本剤の2mgを週1回投与した場合の血漿中曝露量の1.1～16.2倍に相当）。
(2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。
(3) タンパク製剤及びペプチド製剤では免疫原性を示すことが知られており、本剤投与により抗体が発現する可能性がある。高抗体価の患者で有効性が減弱する可能性が示唆されている。
なお、ほとんどの患者で、抗体価の程度は時間がたつにつれて低下する。海外の臨床試験では、試験終了時点で低抗体価の患者は約45%で認められたが、血糖コントロールは抗体陰性の患者と同様であった。一方、高抗体価の患者は約5%で認められたが、各々の患者の血糖コントロールにはばらつきがあり有効性を予測できるものではなかった。また、注射部位反応は抗体陰性の患者において発現率が低く、高抗体価の患者において発現率が高い傾向が認められた。

【薬物動態】

1. **血漿中濃度**
(1) **単回投与（外国人での成績）**
2型糖尿病患者に、バイエッタ皮下注5μgを1日3回[注1)]14日間投与後、本剤2.5mg[注2)]を単回皮下投与したとき、本剤投与から8時間以内に第1段階（初期バースト）の放出が認められた。その後、血漿中エキセナチド濃度は約10週間維持され、投与12週時には投与前の濃度まで低下した[6]。これらの濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。



本剤2.5mg単回投与後24時間までの血漿中エキセナチド濃度



本剤2.5mg単回投与時の試験終了時（12週時）までの血漿中エキセナチド濃度
（定量下限（10pg/mL）未満の血漿中濃度は5pg/mLとして計算した。）

本剤2.5mg単回投与時の薬物動態パラメータ

	エキセナチドQW 2.5mg (n=11)
投与後0～48時間	
C_{max}（pg/mL） t_{max}（h） a)	29.2（5.92） 2.1（0.0-8.0）
投与後48時間～試験終了	
C_{max}（pg/mL） t_{max}（day） a)	67.2（9.22） 48.1（35.0-61.0）
投与後0時間～試験終了	
AUC（pg・h/mL） C_{av}（pg/mL）	40378（4903） 20.0（2.43）

C_{av}：平均血漿中濃度
幾何平均値（標準誤差）
a）算術平均値（範囲）

(2) 反復投与

2型糖尿病患者14例（高抗体価の被験者を除く）[注3)]に本剤0.8[注2)]及び2.0mgを週1回10週間反復皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度は初回投与から8週まで徐々に増加し、投与8週目で定常状態に到達した。投与中止後、血漿中エキセナチド濃度は約10週間で定量下限（10pg/mL）付近まで低下した[7)]。

	0.8mg	2.0mg
Day 1		
n[a)]	8	6
C_{max}（pg/mL） t_{max}（h）[b)]	64.3（90.4） 2.00（0.980～8.00）	137（85.6） 2.00（0.500～8.00）
Week 9 to 10		
n[a)]	8	5
$C_{max,ss}$（pg/mL） $C_{av,ss}$（pg/mL） $t_{max,ss}$（h）[b)] $AUC_{week\ 9\ to\ 10}$（pg・h/mL）	141（20.6） 81.2（26.2） 2.08（1.88～72.0） 13900（25.6）	582（61.1） 345（31.7） 95.9（1.92～216） 60800（29.0）

$C_{av,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度、$AUC_{week\ 9\ to\ 10}$：投与9～10週のAUC
幾何平均値（変動係数%）
a) 高抗体価の被験者を除く
b) 中央値（範囲）

第III相比較試験において、2型糖尿病患者（高抗体価の被験者を除く）[注3)]に本剤2.0mgを週1回26週間反復投与したとき、8、12、20、26週時の血漿中エキセナチド濃度のトラフ値［幾何平均値（変動係数%）］は、それぞれ203（63）、254（52）、248（74）、236（79）pg/mLであった（各73、78、86、88例）[8)]。

2. 吸収（外国人での成績）

外国第III相試験の継続投与期間に本剤2.0mgを3つの異なる投与部位（腹部：41例、上腕部：35例、大腿部：40例）に週1回12週間反復投与したとき、腹部投与群に対する上腕部投与群及び大腿部投与群の血漿中エキセナチド濃度の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.01（0.79、1.29）及び0.93（0.73、1.18）であった[9)]。

3. 代謝（参考　*in vitro*試験）

GLP-1分解に関与する内因性ペプチド分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4を用いた*in vitro*試験において、エキセナチドはこの酵素による分解に対して抵抗性であることが示された。エキセナチドは腎臓で分解されると考えられ、ヒト腎臓膜分画を用いた試験においてアミノ酸配列21-22位間、22-23位間で切断された4つのフラグメント（エキセナチド（1-21）、エキセナチド（22-39）、エキセナチド（1-22）及びエキセナチド（23-39））が検出された[10),11)]。

4. 排泄（参考　ラット）

非臨床試験から、エキセナチドは主として腎臓で分解されることにより消失することが示された。ラットに静脈内持続投与した試験において、尿中に未変化体はほとんど存在しなかったことから、エキセナチドは腎臓で糸球体濾過を受けた後に分解されるものと考えられる[11)]。

5. 腎機能障害患者（外国人での成績）

外国第II相試験及び第III相試験2試験の母集団薬物動態解析（625以上の抗体価が観察された時点を除く）により、本剤2.0mgを反復投与したときの定常状態の血漿中エキセナチド濃度の中央値は、正常被験者と比較して軽度及び中等度の腎機能障害患者で22.8%及び74.3%高くなると推定された[12)]。

バイエッタ皮下注のデータ

健康成人（CL_{CR}>80mL/min）8例、軽度腎機能障害患者（CL_{CR}=50～80mL/min）8例、中等度腎機能障害患者（CL_{CR}=30～50mL/min）6例及び血液透析を受けている末期腎不全患者（CL_{CR}≦30mL/min）8例にバイエッタ皮下注5又は10μgを単回皮下投与した試験において、バイエッタ皮下注の$t_{1/2}$はそれぞれ1.45、2.12、3.16及び5.95時間であり、腎機能低下に伴い$t_{1/2}$は延長した[13)]。また、本試験と2型糖尿病患者（CL_{CR}>50mL/min）を対象とした単回投与時のデータを併合して見かけのクリアランスを解析したところ、正常腎機能を有する被験者に対し軽度、中等度腎機能障害患者及び末期腎不全患者で見かけのクリアランスはそれぞれ約13%、36%及び84%低下した[13)]。

6. 高齢者（外国人での成績）

高齢2型糖尿病患者（15例、75～85歳、CL_{CR}=30～80mL/min）にバイエッタ皮下注5又は10μgを単回皮下投与したときのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、成人2型糖尿病患者（15例、45～65歳、CL_{CR}≧50mL/min）に比べそれぞれ12%及び41%増加した[14)]。

7. 薬物相互作用（外国人での成績）

2型糖尿病患者に本剤2.0mgを週1回14週間又はバイエッタ皮下注10μgを1日2回14週間投与後、本剤群には空腹時又は食後に、バイエッタ皮下注群には食後にアセトアミノフェン1000mgを併用投与した。本剤群では、ベースラインと比べアセトアミノフェンのAUC_{0-5h}はほとんど変化しなかった。また、アセトアミノフェンのC_{max}のわずかな低下、t_{max}のわずかな遅延が認められた。バイエッタ皮下注群では、ベースラインと比べアセトアミノフェンのC_{max}及びAUC_{0-5h}の低下、t_{max}の遅延が認められた[15)]。

投与群		n	ベースラインに対するAUC_{0-5h}比［90%CI］	ベースラインに対するC_{max}比［90%CI］	t_{max}（h）	
					ベースライン[a)]［範囲］	14週時［範囲］
本剤	空腹時	25	0.96［0.84, 1.10］	0.84［0.72, 0.99］	0.98［0.25, 3.0］	1.4［0.25, 3.0］
	食後	26	0.96［0.84, 1.09］	0.95［0.81, 1.11］	0.90［0.25, 3.4］	1.3［0.25, 5.2］
バイエッタ	食後	24	0.80［0.70, 0.92］	0.79［0.66, 0.93］	0.87［0.25, 1.8］	2.0［0.25, 5.2］

AUC_{0-5h}比、C_{max}比：最小二乗幾何平均値、t_{max}：算術平均値
a) ベースラインは投与開始3日前に評価した。

バイエッタ皮下注のデータ

バイエッタ皮下注10μgとワルファリン、リシノプリル、ジゴキシン、ロバスタチン又は経口避妊薬を併用した相互作用試験を実施した[1),2),16),17),18)]。バイエッタ皮下注投与後にロバスタチンを投与したとき、ロバスタチンのt_{max}は4時間遅延し、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は28%及び40%低下した。なお、外国第III相試験3試験（30週のプラセボ対照試験）の併合解析では、HMG-CoA還元酵素阻害剤服用中の被験者の脂質プロファイルはバイエッタ皮下注併用により影響を受けなかった。

検討したその他の経口薬については、バイエッタ皮下注投与後に経口薬を投与したとき、経口薬のC_{max}は低下しt_{max}は遅延したが、AUCは変化しなかった。一方、バイエッタ皮下注投与1時間前に経口避妊薬を投与した場合、C_{max}及びt_{max}にもほとんど影響はなかった。

注1）バイエッタ皮下注の承認された用法・用量は、エキセナチドとして、5μg又は10μgを1日2回皮下投与である。（バイエッタ皮下注の添付文書の「用法・用量」の項参照）

注2）本剤の承認された用法・用量は、エキセナチドとして、2mgを週に1回皮下投与である。（「用法・用量」の項参照）

注3）エキセナチド抗体の抗体価625以上の被験者の検体では、エキセナチド抗体が血漿中濃度測定に影響することが示唆されたことから、薬物動態解析から除いた。

【臨床成績】

1. 国内第III相比較試験[19)]

経口血糖降下薬単剤（ビグアナイド系薬剤）又は2剤（ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤）を服用し十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者427例（本剤投与群：215例、インスリングラルギン群：212例）に、本剤2.0mgを週1回又はインスリングラルギンを1日1回皮下に追加投与した。

主要評価項目は、投与開始時（ベースライン）から投与26週時までのHbA_{1c}の変化量とした。その結果、HbA_{1c}変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群-1.11%±0.06%、インスリングラルギン群-0.68%±0.06%であった。HbA_{1c}変化量の群間差は-0.43%±0.08%（95%信頼区間：-0.59%、-0.26%）であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤のインスリングラルギンに対する非劣性が示された。

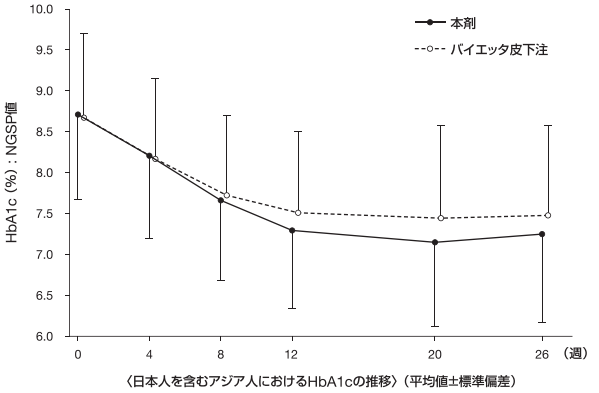
体重の変化量（ベースラインから26週後、最小二乗平均値±標準誤差）は本剤投与群で-1.67±0.17kgと減少したのに対し、インスリングラルギン群で0.34±0.17kgと増加した。

本剤投与群215例中、投与後26週間で低血糖症は21例（9.8%）に認められ、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。なお、本試験ではスルホニルウレア剤を本剤開始前に中止している。

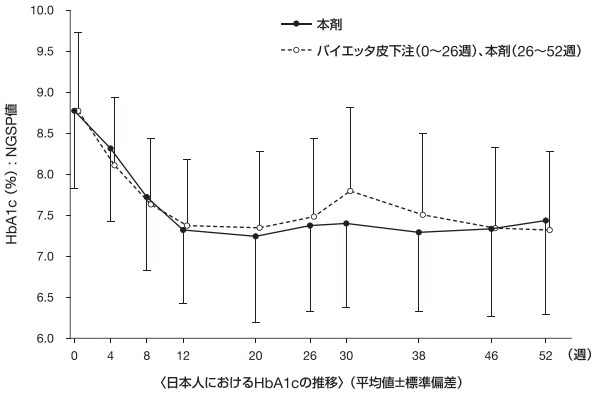
2. アジア地域での第III相比較試験[20),21)]

本試験は日本、中国、韓国、インド及び台湾で実施した国際共同治験で、経口血糖降下薬単剤（スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤）又はこれらの経口血糖降下薬を2種類併用で服用し効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤2.0mgを週1回又はバイエッタ皮下注10μgを1日2回皮下投与した。無作為割付された後、1回以上治験薬を投与された被験者は678例（本剤投与群：340例、バイエッタ皮下注群：338例）であり、そのうち日本人の割合は22.9%［155例（本剤投与群：78例、バイエッタ皮下注群：77例）］であった。主要評価項目は、投与開始時（ベースライン）から投与26週時までのHbA_{1c}の変化量とした。その結果、HbA_{1c}変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群-1.43%±0.07%、バイエッタ皮下注群-1.12%±0.07%であった。HbA_{1c}変化量の群間差は-0.31%±0.09%（95%信頼区間：-0.49%、-0.14%）であり、群間差の95%信頼区間の上限が0.4%未満であることから、本剤投与群のバイエッタ皮下注群に対する非劣性が示された。

なお、日本人被験者には26週から52週まで本剤を投与する継続投与期間を設定し、136例（本剤投与群：74例、バイエッタ皮下注群：62例）が移行した。



〈日本人を含むアジア人におけるHbA1cの推移〉（平均値±標準偏差）



〈日本人におけるHbA1cの推移〉（平均値±標準偏差）

空腹時血糖値の変化量（ベースラインから26週後、最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群-40.57±2.36mg/dL、バイエッタ皮下注群-23.90±2.45mg/dLであり、投与群間に統計学的有意差が認められた（$p<0.001$）。体重の変化量（ベースラインから26週後、最小二乗平均値±標準誤差）は本剤投与群-1.63±0.16kg、バイエッタ皮下注群-2.45±0.16kgであり、本剤投与群と比べバイエッタ皮下注群で統計学的に有意に大きかった（$p<0.001$）。

本剤投与群340例中、投与後26週間で低血糖症はスルホニルウレア剤を併用した59/264例（22.3%）、スルホニルウレア剤を併用しなかった4/76例（5.3%）に認められ、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。

【薬効薬理】

1. **作用機序**

本剤の有効成分であるエキセナチドは化学合成されたペプチドで、トカゲ（Heloderma Suspectum）由来のエキセンディン-4（Exendin-4）と同じ39個のアミノ酸配列を有し、そのN末端配列がヒトGLP-1と異なることから、内因性ペプチド分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4による分解に抵抗性を示し、作用が持続する。本剤は、このエキセナチドを生分解性の*d,l*-ラクチド・グリコリド共重合体（50:50）（PLGA）のマイクロ粒子内に包埋することにより、1週間に1回の皮下投与で、エキセナチドを1日2回皮下投与する製剤（バイエッタ皮下注）と同様な効果を示すよう設計された徐放性製剤である。

GLP-1受容体アゴニスト作用

エキセナチドは、*in vitro*試験において内因性GLP-1と同様にGLP-1受容体に結合し、細胞内cAMPを増加させるGLP-1アゴニスト活性を示した[22]。

2. **血糖上昇抑制作用**

(1) 血糖降下作用

日本人2型糖尿病患者を対象とした10週間の試験において、0.8[注)]及び2.0mgの本剤を週1回反復皮下投与した。投与開始時（ベースライン）から投与10週時までのHbA_{1c}変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で-0.4±0.3%、本剤0.8mg[注)]群で-1.0±0.7%、本剤2.0mg群で-1.5±0.7%であった。空腹時血糖値変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で-20.5±20.4mg/dL、本剤0.8mg[注)]群で-25.2±10.9mg/dL、本剤2.0mg群で-50.8±27.8mg/dLであった。また、食事負荷試験の結果、食後2時間の血糖値の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で-8.8±26.9mg/dL、本剤0.8mg[注)]群で-50.0±41.1mg/dL、本剤2.0mg群で-59.7±26.8mg/dLであった[7]。

糖尿病モデルであるZDFラット（Zucker diabetic fatty （ZDF）/Gmi™- （fa/fa））を用いた単回皮下投与試験において、本剤は1カ月後の空腹時血糖値及びHbA_{1c}を溶媒対照群に比し有意に改善し、本剤の作用が持続することが確認された[23]。

(2) グルコース依存性血糖降下作用

糖尿病疾患モデルマウス（db/db及びob/ob）を用いた*in vivo*試験において、エキセナチドは血糖降下作用を示し、血中グルコース濃度の投与前値と投与前後の変化量に相関が認められた[24]。

(3) グルコース応答性インスリン分泌作用

ラット膵島細胞を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験において、エキセナチドは低グルコースレベルでは作用を示さず、高グルコースレベルで認められるインスリン分泌を増強した[25]。また、糖尿病モデルラットを用いた*in vivo*反復投与試験において、エキセナチドは摂餌量を同等にした対照群に比し膵β細胞重量に有意な変化を示さなかったが、インスリン感受性を有意に改善し、膵β細胞重量とインスリン感受性との積（インスリン感受性で補正した膵β細胞量）を有意に増加した[26]。更に糖尿病モデルラットを用いた*in vivo*反復投与試験において、エキセナチドは溶媒対照群に比し、血漿中Cペプチドを有意に増加した[27]。同様に、ZDFラットを用いた本剤の単回投与試験において、投与1カ月後でもインスリン感受性の改善及び血漿中Cペプチドの増加が確認された[28]。

(4) グルカゴン分泌抑制作用

ラットを用いた*in vivo*高血糖クランプ試験において、エキセナチドは溶媒対照群に比し、グルカゴン分泌を有意に抑制した[29]。

(5) 胃内容物排出遅延作用

ラットを用いた*in vivo*胃内容物排出試験において、エキセナチドは用量に依存した胃内容物排出遅延作用を示した[30]。

3. **体重減少作用**

ラットを用いた*in vivo*反復投与試験において、エキセナチドは摂餌量を抑制し、溶媒投与群に比し有意な体重減少を示した[26]。ZDFラットを用いた本剤の単回投与試験においても用量依存的に摂餌量は低下し、投与10日後での体重減少が確認された[23]。

4. **インスリン抵抗性改善作用**

ラットにエキセナチドを反復投与した後に実施した*in vivo*正常血糖高インスリンクランプ試験において、エキセナチドはグルコース注入速度/血漿中インスリン濃度比を溶媒対照群に比し有意に上昇させ、インスリン抵抗性改善作用を示した[26]。同様な作用は、ZDFラットを用いた本剤の単回投与試験において、投与1カ月後でも確認された[23]。

注）本剤の承認された用法・用量は、エキセナチドとして、2mgを週に1回皮下投与である。（「用法・用量」の項参照）

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エキセナチド（JAN）
Exenatide

分子式：$C_{184}H_{282}N_{50}O_{60}S$

分子量：4186.57

構造式：
H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-
1 5 10 15
Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-
20 25 30 35
Pro-Ser-NH_2
39

性　状：本品は白色の粉末である。水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。吸湿性である。

＊【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ビデュリオン皮下注用2mg：1キット
［注射剤（バイアル）：1本、専用懸濁用液0.75mL（シリンジ）：1本、バイアルコネクター：1個、注射針1本］

＊**ビデュリオン皮下注用2mgペン**：1キット
［ペン：1本、注射針：1本］

【主要文献】

1）Soon, D., et al.：J. Clin. Pharmacol., 46(10), 1179, 2006
2）Kothare, P.A., et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 45(2), 114, 2007
3）社内資料（血液-胎盤関門通過性　動物実験）
4）社内資料（乳汁中への移行　動物実験）
5）Calara, F., et al.：Clin. Ther., 27, 210, 2005
6）Fineman, M., et al.：Clin. Pharmacokinet., 50(1), 65, 2011
7）Iwamoto K., et al.：Endocr. J., 56(8), 951, 2009
8）社内資料（26週間反復投与データ（第III相比較試験：GWBX試験））
9）社内資料（投与部位による薬物動態）
10）社内資料（代謝（参考　*in vitro*））
11）Copley, K., et al.：Curr. Drug Metab., 7(4), 367, 2006
12）社内資料（腎機能障害患者における薬物動態）
13）Linnebjerg, H., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 64(3), 317, 2007
14）Linnebjerg, H., et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 49(2), 99, 2011
15）社内資料（薬物相互作用（胃内容物排出遅延作用：外国人での成績））
16）社内資料（薬物動態学的相互作用　リシノプリル併用（外国人））
17）Kothare, P.A., et al.：J. Clin. Pharmacol., 45(9), 1032, 2005
18）Kothare, P.A., et al.：BMC Clin. Pharmacol., 12(8), 2012
19）Inagaki, N., et al.：Clin. Ther., 34, 1892, 2012
20）Ji, L., et al.：J. Diabetes Investig., 4(1), 53, 2013
21）Onishi, Y., et al.：J. Diabetes Investig., 4(2), 182, 2013
22）Göke, R., et al.：J. Biol. Chem., 268(26), 19650, 1993
23）社内資料（薬効薬理試験（*in vivo*、ラット））
24）Young, A.A., et al.：Diabetes, 48, 1026, 1999
25）Parkes, D.G., et al.：Metabolism, 50(5), 583, 2001
26）Gedulin, B.R., et al.：Endocrinology, 146(4), 2069, 2005
27）社内資料（膵β細胞に対する作用）

28) Gedulin, B.R., et al.: Diabetologia, 48. 1380, 2005
29) 社内資料（グルカゴン分泌抑制作用）
30) 社内資料（胃内容物排出遅延作用（ラット））

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
0120-189-115
FAX 06-6453-7376

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2013

AstraZeneca

製造販売元（輸入）
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

PI410ト
BD
E-1